proLékaře.cz | 4.9.2025

A phase 2 study of the safety, tolerability, and pharmacodynamics of FBS0701, a novel oral iron chelator, in transfusional iron overload

Ellis J. Neufeld, Renzo Galanello, Vip Viprakasit, et al.
Children's Hospital, Harvard University, Boston, MA; Universita degli Studi di Cagliari, Cagliari, Italy; Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand; et al.
Blood, 5 April 2012, Vol. 119, No. 14, pp. 3263-3268

Přes velké pokroky v chelatační léčbě zůstává problematika léčby přetížení organismu železem stále velkým problémem u osob závislých na opakovaných transfuzích. V běžné současné praxi jsou užívány preparáty účinné pro mnoho pacientů (deferoxamin, deferasirox a deferipron). Efektivní chelatační léčbu přineslo zejména zavedení perorálních chelátorů, mají však také svoje vymezení, zejména z pohledu na optimální dávkování, nežádoucí vedlejší účinky a plnou compliance.

Předmětem této práce je klinická studie fáze 2 s novým perorálním chelátorem FBS0701. Jde o látku z třídy desazadesferrithiocinů, která v předchozích preklinických studiích vykazovala vysokou afinitu a selektivitu pro vazbu železa. Klinická studie fáze 1 vykázala bezpečnost, tolerabilitu a farmakokinetiku a dala předpoklad pro další klinické vyhodnocení (Haematologica 2011; 96(4): 521–525). Cílem této studie bylo stanovit bezpečnost, tolerabilitu a farmakodynamiku, včetně odpovědi na dávku FBS0701 u dospělých osob s anémiemi dependentními na transfuze.

Soubor, metody a výsledky. Jde o multicentrickou, randomizovanou a otevřenou studii u dospělých osob s přetížením železem po transfuzích, vyžadujících chelatační léčbu. Pacienti byli z 9 center v USA, Itálie, Velké Británie, Turecka a Thajska. Byli sledováni od září 2010 do února 2011. Dostávali FBS0701 v kapslích po dobu 24 týdnů. Ve studii bylo stratifikováno celkem 51 pacientů ve věku medián 27,6 roků (rozmezí 18–48 roků). 24 pacientů dostalo dávku 14,5 mg/kg denně, 27 pacientů 29 mg/kg denně. Primární hematologické diagnózy byly nejčastěji thalassemia major, u 3 osob srpkovitá anémie. Přetížení železem po transfuzích bylo definováno stanovením koncentrace železa v játrech (liver iron concentration LIC) metodou kvantitativní analýzy R2 MRI FerriScan; ≥ 3,5 mg/g (suché hmotnosti) nebo hladinou ferritinu v séru > 5 ng/ml.

Výsledky. Studii dokončilo 49 pacientů (96 %) z celkových 51 pacientů, všichni dostali alespoň 1 dávku FBS0701. Preparát byl všeobecně dobře tolerován při obou dávkách. Nedošlo k závažným vedlejším příhodám, při tom nebyl rozdíl ve frekvenci nebo závažnosti v závislosti na dávkování. V souvislosti s léčbou byla zaznamenána nauzea, zvracení, bolesti břicha a průjem u < 5 % pacientů. Průměrná hodnota sérového kreatininu se významně nezměnila od výchozích hodnot nebo mezi oběma srovnávanými skupinami. Transaminázy se zvýšily u 8 pacientů (16 %). U tří z nich šlo o nové případy hepatitidy C během studie při transfuzích z jedné krevní banky a u pěti pacientů byla abnormální výchozí hodnota ALT. Průměrná 24týdenní změna v koncentraci železa v játrech (LIC) při 14,5 mg/kg/den byla +3,1 mg/g (suché hmotnosti); 29 % dosáhlo pokles LIC. Průměr ΔLIC při 29 mg/kg/den byl -0,3mg/g (suché hmotnosti); 44 % dosáhlo pokles v LIC (P < 0,03 pro ΔLIC mezi podávanými denními dávkami).

Závěr. Studie účinku nového perorálního chelátoru FBS0701 vykázala bezpečnost a dobrou tolerabilitu v terapeutických dávkách při podávání 24 týdnů, příznivou při srovnání s ostatními perorálními chelátory. Byla pozorována jasná na dávce závislá odpověď. Nebyl pozorován rozdíl ve vedlejších nežádoucích příhodách, včetně hladin sérového kreatininu a transamináz. Vyšší dávky FBS0701 by mohly vést k bezpečnému snížení koncentrace železa v játrech u větší části pacientů.

K práci se vztahuje komentář: *Ali T.Taher and Khaled M. Musallam:* **A new chelator in the house.** *Blood, 5 April 2012; 119 (14), 3191-3192*. Srovnává výsledky dosažené s novým perorálním chelátorem FBS0701 a vedlejší projevy se zkušenostmi s deferasiroxem. Uzavírá podnětným námětem na vedení další prohloubené klinické studie.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.